

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



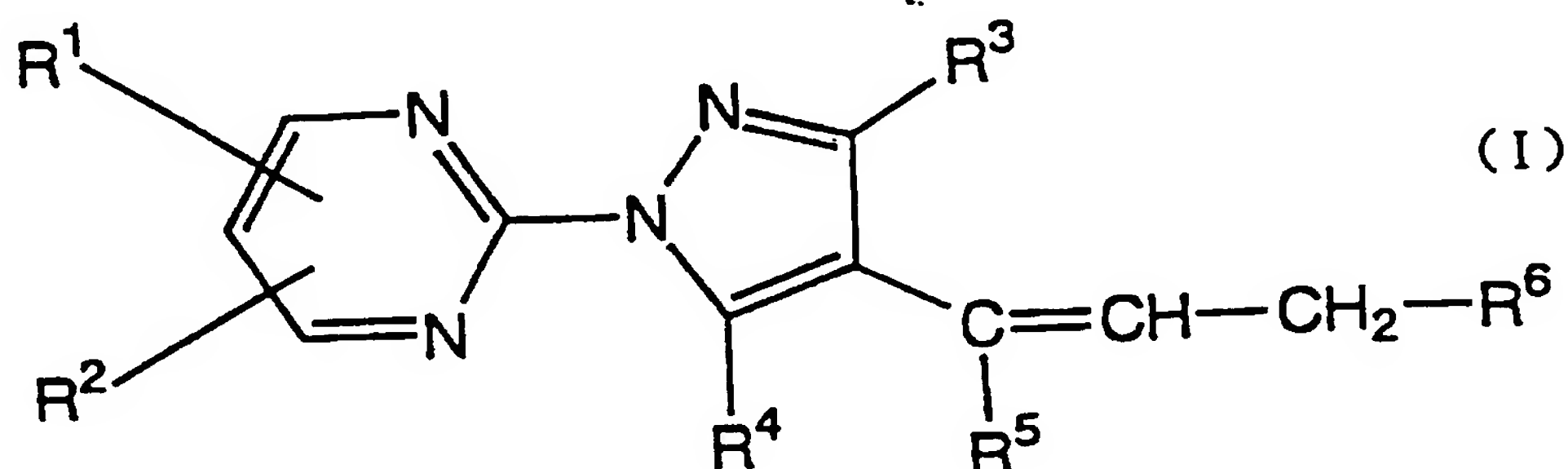
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 403/04, A61K 31/505	A1	(11) 国際公開番号 WO96/10024 (43) 国際公開日 1996年4月4日(04.04.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/01934 (22) 国際出願日 1995年9月25日(25.09.95) (30) 優先権データ 特願平6/229422 1994年9月26日(26.09.94) JP 特願平7/135010 1995年6月1日(01.06.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋三丁目14番10号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 江島明男(EJIMA, Akio)[JP/JP] 杉森正道(SUGIMORI, Masamichi)[JP/JP] 三井郁雄(MITSUI, Ikuo)[JP/JP] 〒134 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo, (JP)		(74) 代理人 弁理士 萩野 平, 外(HAGINO, Taira et al.) 〒107 東京都港区赤坂一丁目12番32号 アーク森ビル28階 栄光特許事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 CA, CN, FI, KR, NO, RU, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : PYRIMIDINYLPYRAZOLE DERIVATIVE (54) 発明の名称 ピリミジニルピラゾール誘導体 <div data-bbox="327 1713 1878 2170"><p style="text-align: right;">(I)</p></div> (57) Abstract <p>A novel compound represented by general formula (I) and having an antitumor effect, wherein preferable examples of R¹ to R⁶ are as follows: R¹ and R² represent each alkyl which may be substituted by halogeno, amino, hydroxy, alkoxy or thiol, hydrogen, halogeno or alkoxy; R³ represents hydrogen; R⁴ represents methyl; R⁵ represents hydrogen or alkyl; and R⁶ represents (a) (Z being phenyl).</p>		

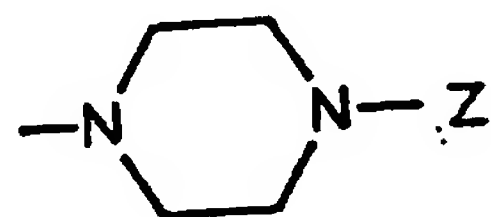
BEST AVAILABLE COPY

(57) 要約

本発明は、一般式 (I)



[式中、 $R^1 \sim R^6$ の好ましい基は、 R^1 および R^2 が、ハロゲン原子、アミノ基、ヒドロキシル基、アルコキシル基もしくはチオール基が置換することもあるアルキル基、水素原子、ハロゲン原子、またはアルコキシル基、 R^3 が水素原子、 R^4 がメチル基、 R^5 が水素原子またはアルキル基、および R^6 が、式



で表される基で、Zがフェニル基である。] で表される抗腫瘍作用を有する新規化合物を提供するものである。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	DE	ドイツ	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	EE	エストニア	LT	リトアニア	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BB	バルバドス	FR	フランス	MC	モナコ	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GA	ガボン	MD	モルドバ	SK	スロバキア共和国
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BJ	ベナン	GE	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴ	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	GR	ギリシャ		スラヴィア共和国	TD	チャド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TG	トーゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CN	中国	KR	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	米国
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム

明 細 書

ピリミジニルピラゾール誘導体

技術分野

5 本発明は、抗腫瘍作用を有する新規化合物および該化合物を有効成分とする抗腫瘍剤、さらには該腫瘍剤を用いる腫瘍の治療方法に関する。

背景技術

10 ピリミジニルピラゾール誘導体に関しては、降圧作用や向精神作用が知られている（例えば、特公昭47-14233、特公昭48-42072）が、抗腫瘍効果についてはいまだ報告されていなかった。

 従来知られていない新規な化学構造を有し、効力の強い抗腫瘍剤を提供することである。

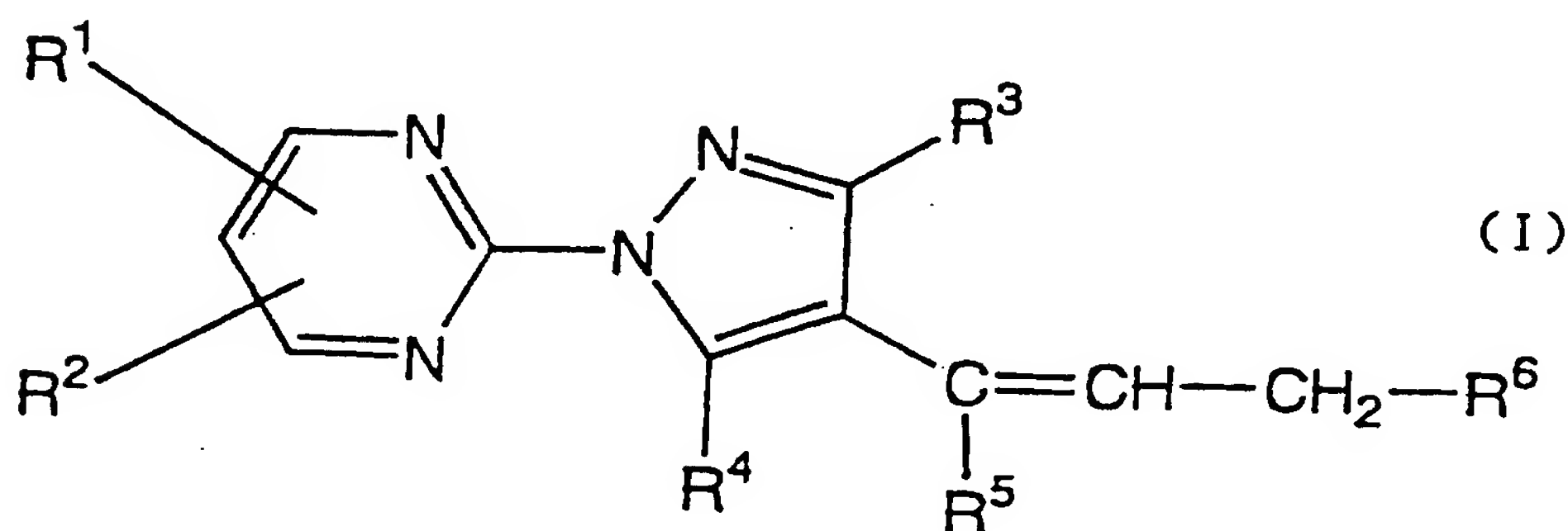
15 発明の開示

 本発明者らは、鋭意研究した結果、一般式(I) で示される新規なピリミジニルピラゾール誘導体が、強い抗腫瘍効果を有していることを見だし、本発明を完成させた。

 本発明は、一般式(I)

20

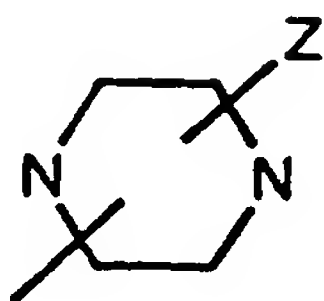
25



[式中、 R^1 および R^2 は同一でも異なってもよく、それぞれが次の原子または置換基を意味する。

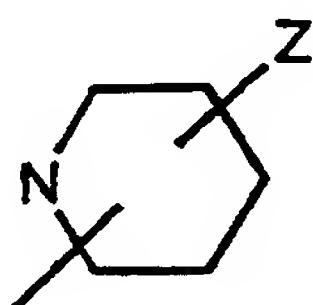
- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、
- 5 (3) アミノ基、
- (4) アルキルアミノ基、
- (5) ジアルキルアミノ基、
- (6) ヒドロキシル基、
- (7) チオール基、
- 10 (8) アルキルチオ基、
- (9) アルコキシル基、
- (10) シアノ基、
- (11) カルバモイル基、
- (12) ハロゲン原子、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基
- 15 、ヒドロキシル基、アルコキシル基もしくはチオール基が置換することもあるアルキル基、または
- (13) ハロゲン原子、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基
- 、ヒドロキシル基、アルコキシル基もしくはチオール基が置換することもあるアルケニル基
- 20 R^3 は水素原子またはアルキル基を意味し、
- R^4 は水素原子、アルキル基、フェニル基またはベンジル基を意味し、
- R^5 は水素原子またはアルキル基を意味し、
- R^6 は、テトラヒドロイソキノリル基、
- モルホリニル基、
- 25 ピペリジル基、
- ピペラジニル基

基



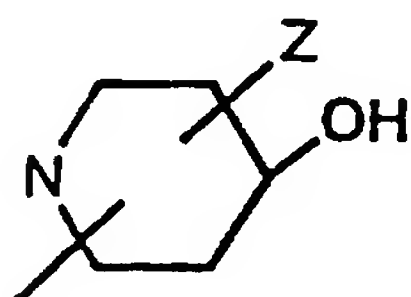
5

基



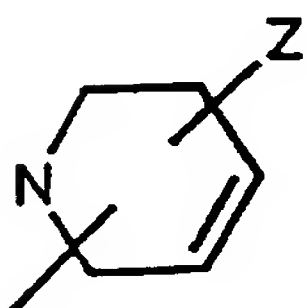
10

基



15

または基



20

(式中、Zは、フェニル基、

ピリジル基、

ピリミジニル基、

ピラジニル基、

ピリダジニル基、

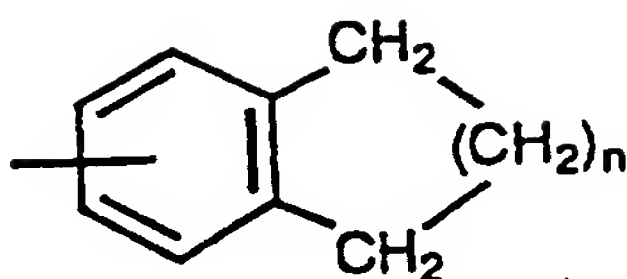
ピペリジル基

ベンジル基

ベンズヒドリル基

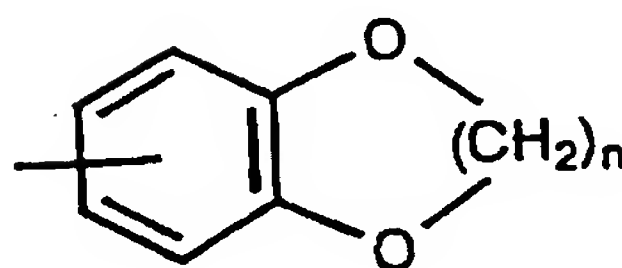
基

25



5

または基



10

を意味し、

nは1から3の整数を意味する)

を意味し、R⁶ は、次の原子または置換基を一個または複数個有していてもよい

15

。

- ・ハロゲン原子、
- ・アミノ基、
- ・アルキルアミノ基、
- ・ジアルキルアミノ基、
- ・アセチルアミノ基、
- ・ニトロ基、
- ・ヒドロキシ基、
- ・チオール基、
- ・アルキルチオ基、
- ・アルコキシ基、
- ・シアノ基、
- ・カルバモイル基、

20

25

・ハロゲン原子、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基もしくはチオール基が置換することもあるアルキル基

または

・ハロゲン原子、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ヒドロキシル基、アルコキシル基もしくはチオール基が置換することもあるアルケニル基]

5 で表される化合物およびその塩、並びにこれらを有効成分とする抗腫瘍剤に関するものである。

 なお、一般式 (I) で表される本発明化合物には、アルケニル基の二重結合部分がシス形およびトランス形どちらのものも含まれる。

 【発明の実施の形態】

10 次に本発明の置換基について説明する。

 なお、この明細書中で用いるアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルキルチオ基およびアルコキシル基のアルキル部分ならびにアルキル基は、炭素数 1 から 6 のアルキル基を意味する。

R^1 および R^2 としては、

15 ハロゲン原子、アミノ基、ヒドロキシル基、アルコキシル基もしくはチオール基が置換することもあるアルキル基、

 水素原子、

 ハロゲン原子、

 アルキルアミノ基、

20 ジアルキルアミノ基、

 アルコキシル基、

 シアノ基、または

 カルバモイル基

が好ましい。

25 R^1 および R^2 としては、特に、ハロゲン原子、アミノ基、ヒドロキシル基、アルコキシル基もしくはチオール基が置換することもあるアルキル基、ハロゲン原子、水素原子、アルコキシル基が好ましい。

R^3 としては、水素原子が好ましい。

R^4 としては、アルキル基または水素原子が好ましく、特にメチル基が好まし

い。

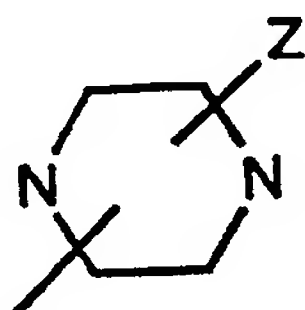
R^5 としては、水素原子またはアルキル基が好ましく、特に水素原子またはメチル基が好ましい。

R^6 としては、

- 5 ハロゲン原子、アミノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基もしくはチオール基が置換することもあるアルキル基、
 ハロゲン原子、
 アルキルアミノ基、
 ジアルキルアミノ基、
 10 アルコキシ基、
 シアノ基、
 ヒドロキシ基、および
 カルバモイル基

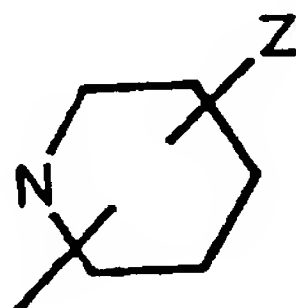
からなる群から選ばれる置換基を1個または複数個有していてもよい基

15



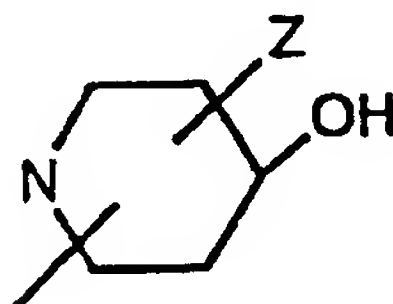
基

20

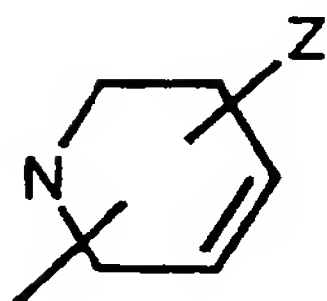


基

25



または、基

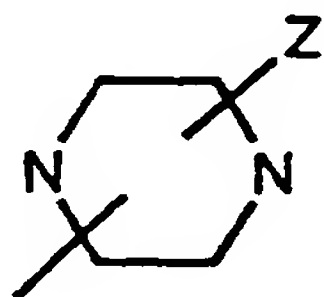


5

が好ましい。

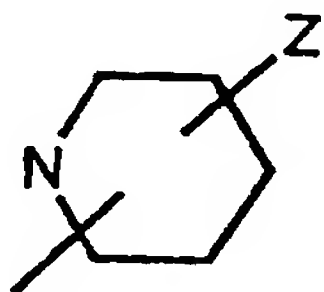
10 なお、ハロゲン原子、アミノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基もしくはチオール基が置換することもあるアルキル基、ハロゲン原子、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルコキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基およびカルバモイル基からなる群から選ばれる置換基は、Z部分に置換しているのが好ましい。R⁶ としては、ハロゲン原子、アミノ基もしくはヒドロキシ基が置換することもあるアルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基およびアルコキシ基からなる群から選ばれる置換基を1個または複数個有していてもよい、基

15



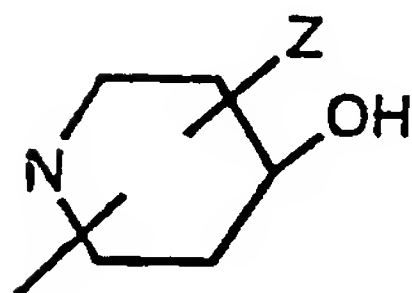
20

基

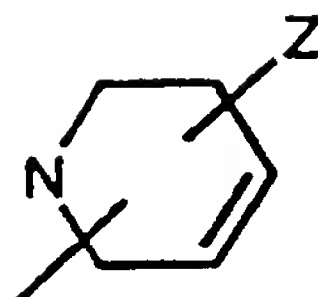


25

基



または、基



5

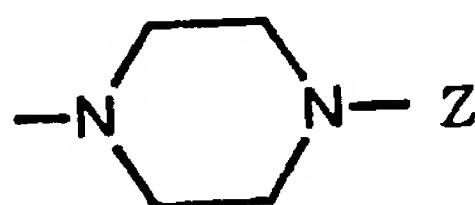
がさらに好ましい。

なお、ハロゲン原子が置換することもあるアルキル基、ハロゲン原子およびアルコキシ基からなる群から選ばれる置換基は、Z部分に置換しているのが好ま

10

しい。

R⁶ としては、基



15

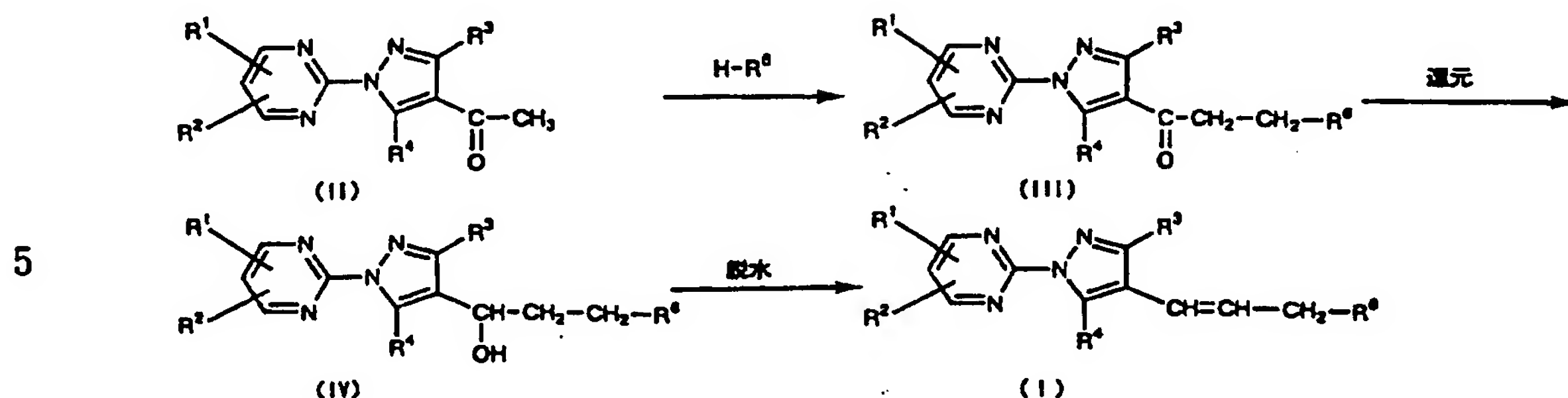
が特に好ましい。

Zとして好ましいものは、フェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピペリジル基が挙げられる。Zとしては、フェニル基が特に好ましく、このフェニル基が置換基を有する場合には、フェニル基のオルト位または／およびメタ位（複素環との結合位置に対して）に置換しているのが好ましい。

20

本発明化合物（I）は、種々の方法により製造することができるが、代表的な製法例を以下に示す。

25



(R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^6 は前記と同じ。)

10 即ち、化合物(II)と、塩基性化合物 $H-R^6$ をマンニッヒ反応に処して得られる化合物(III)を還元して化合物(IV)に導き、続いて脱水することにより、目的化合物(I)を得ることができる。

各反応について詳しく説明する。

マンニッヒ反応

15 化合物(II)、塩基性化合物 $H-R^6$ を縮合剤存在下、溶媒中で処理することにより化合物(III)を得ることができる。 $H-R^6$ は塩酸塩や臭化水素酸塩等の塩として用いるのがよい。

20 使用できる溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒を挙げることができる。また、これらの混合溶媒を用いてもよい。

25 縮合剤としては、パラホルムアルデヒド、ホルムアルデヒド等を挙げることができる。

反応温度は通常、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ から $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ の範囲で、好ましくは $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ から $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ の範囲である。

反応時間は通常、5分から120時間の範囲で、好ましくは30分から72時間の範囲である。

還元反応

化合物(III) を溶媒中で還元することによって対応する化合物(IV)を得ることができる。

5 使用できる溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒、クロロホルム、ジクロルメタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒を挙げることができる。また、これらの混合溶媒を用いてもよい。

10 還元は、この分野で通常用いられている方法で行えば良い。例えば、還元剤の存在下処理する方法や触媒存在下で水素添加を行う方法等が挙げられる。

還元剤としては、水素化ホウ素化合物や水素化アルミニウム化合物が挙げられ、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、リチウムアルミニウムハイドライドが挙げられる。また、触媒としてはパラジウム、ラ
15 ネーニッケル、酸化白金等を挙げることができる。

反応温度は通常は、-20 °Cから150 °Cの範囲で、好ましくは0 °Cから100 °Cの範囲である。

反応時間は通常は、5 分から72時間の範囲で、好ましくは10分から24時間の範囲である。

20

脱水反応

化合物(IV)を溶媒中で脱水することによって目的化合物(I) を得ることができる。

25 使用できる溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒、クロロホルム、ジクロルメタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒を挙げることができる。また、これらの混合溶媒を用いてもよい。

脱水は、この分野で通常用いられている方法で行えば良い、例えば、酸存在下で加熱する方法等が挙げられる。

使用できる酸としては、有機酸および無機酸どちらでもよい。無機酸としては塩酸、硫酸、臭化水素酸、硫酸水素カリウム等を挙げることができ、有機酸としては

5

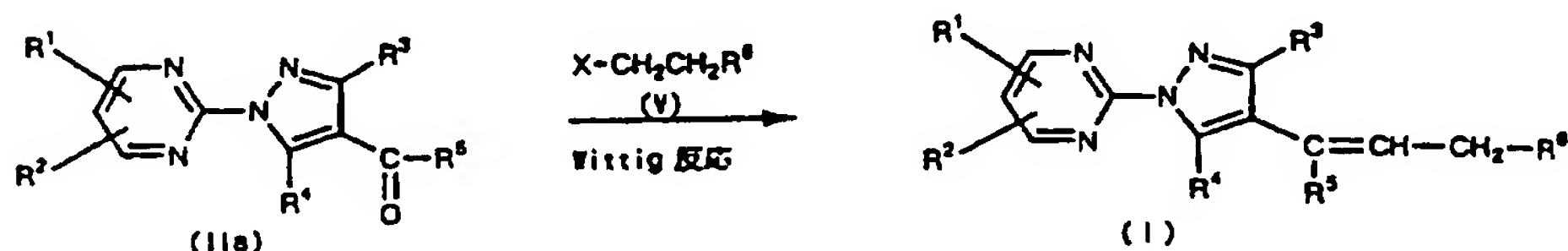
p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸等を挙げることができる。酸としては無機酸の方が好ましい。その他、アルミナも使用できる。

反応温度は通常は、-20 °Cから150 °Cの範囲で、好ましくは0 °Cから100 °Cの範囲である。

10

上記に示した合成法では、R⁵ が水素原子で、アルケニル基部分がトランス形である化合物が合成できるが、R⁵ がアルキル基である化合物やアルケニル基部分がシス形である化合物は、次に示す方法で合成することができる。

15



20

(Xは、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ およびR⁶ は前記と同じ。)

25

即ち、化合物(IIa)を化合物(V)とウィティッヒ(Wittig)反応に処することにより、一般式(I)で表される化合物を得ることができる。

上記に示した製法を詳しく説明する。

化合物(V)と第三級ホスフィンとを溶媒中で反応させ、得られたホスホニウム塩を溶媒中、塩基で処理した後、化合物(IIa)と反応させることにより化合物(

I) を得ることができる。

5 使用できる溶媒としては例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒、クロロホルム、ジクロルメタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒を挙げることができる。また、これらの混合溶媒を用いてもよい。

用いられる第三級ホスフィンとしては、トリフェニルホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィン等を挙げることができる。

10 塩基としては、n-ブチルリチウム、フェニルリチウム、水素化ナトリウム、t-ブトキシカリウム、ナトリウムエトキシド、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エン(DBU)が挙げられる。

反応温度は通常は、30℃から150℃の範囲で、好ましくは50℃から100℃の範囲である。

15 反応時間は通常は、5分から72時間の範囲で、好ましくは10分から24時間の範囲である。

原料化合物である化合物(II)および(IIa)、塩基性化合物H-R⁶並びにX-CH₂CH₂R⁶は、公知化合物であるか、又は公知方法に準じて容易に合成される化合物である。

20 本発明化合物は、所望により、塩酸、硫酸、燐酸等の無機酸またはギ酸、酢酸、メタンスルホン酸等の有機酸に変換して、生理学的に許容される塩とすることができる。

発明を実施するための最良の形態

25 次に実験例により、上述のごとくして得られた本発明化合物の抗腫瘍効果を示す。

実験例1

10%の牛胎児血清、2mM のL-グルタミン、100 $\mu\text{g/ml}$ の硫酸カナマイシンを含むRPMI1640で継代された2種の腫瘍細胞、P388およびPC-6をそれぞれ、P388

は 5.0×10^2 細胞/150 μ l/ウェル、PC-6は 5.0×10^3 細胞/150 μ l/ウェルになる
ように96ウェル マイクロプレートに播種し、P388は2時間後、PC-6は24時間後
に検体を50 μ l/ウェル添加した。その後、3日間培養し、MTT [3-(4,5-ジメ
チルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニル-2H-テラゾリウム ブロミド] の5mg/
5 ml溶液を20 μ l/ウェルを添加した。4時間後、培養液を除去し、ジメチルスルホ
キシドを150 μ l/ウェル加え、吸光度を540nmにて測定した。抗腫瘍効果は薬剤
添加群の細胞増殖を対照群の50% にする薬剤濃度をGI₅₀値(μ g/ml) として示し
た。

表 1

10

15

化合物	P 3 8 8 (μ g/ml)	P C - 6 (μ g/ml)
実施例 1	0. 0 2 9	0. 0 1 9
実施例 2	0. 3 4 9	0. 1 3 1
実施例 3	0. 6 1 4	0. 1 9 4
実施例 5	0. 0 8 7	0. 0 3 5
実施例 7	0. 0 5 2	0. 0 4 6
実施例 12	0. 4 1 0	0. 1 7 9
実施例 15	0. 2 4 5	0. 0 5 7
実施例 17	0. 1 1 7	0. 0 2 7
実施例 18	0. 5 8 6	1. 1 4 0
実施例 20	0. 1 6 5	0. 0 7 3
実施例 21	0. 5 2 0	0. 6 0 8
実施例 23	1. 2 5 2	0. 4 0 9
実施例 25	0. 1 3 5	0. 0 6 9
実施例 27	0. 0 0 9	0. 0 0 5
実施例 28	0. 0 1 4	0. 0 0 6

20

実験例 2

1×10^6 個のマウス白血病細胞P388を7 から10週令の雄CDF-1 マウス(体重21
から34g 、一群6 匹) に腹腔内移植し、移植後一日目、および五日目に被検物質
を腹腔内投与し、その延命効果を観察した。

25

被検物質は、BTC 溶液(0.9% ベンジルアルコール、0.4%ツイーン80、0.5%ナト
リウムカルボキシメチルセルロースを含む注射用蒸留水) に溶解、または懸濁し
て投与した。

抗腫瘍効果は、最大有効時における被検物質投与群の生存日数中央値(T) と被
検物質非投与群の生存日数中央値(C) との比を100 倍した値(T/C) をもって表し
た。

表 2

化合物	総投与量 (mg/Kg)	T/C (%)
実施例 1	77 × 2	16.9
	61 × 2	15.7
実施例 5	163 × 2	14.7
	112 × 2	13.8
	78 × 2	12.6
実施例 7	100 × 2	13.8
	80 × 2	13.2
	64 × 2	13.1
実施例15	200 × 2	15.4
	140 × 2	14.0
実施例27	200 × 2	14.8
	100 × 2	13.3

本発明で合成した化合物は、表 1 および表 2 から明らかなように抗腫瘍活性を示し、各種腫瘍の治療のための抗腫瘍剤として適用することができる。

本発明の抗腫瘍剤は、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射等の各種の注射剤として、あるいは経口投与等の種々の方法によって投与することができる。これらの投与法の中では水性製剤による静脈内投与、および経口投与が好ましい。

水性製剤は、薬理学的に許容される酸との酸付加物とするか、ナトリウム等のアルカリ金属塩とすることで調製できる。

経口投与の場合では遊離体のままでも、塩の型でもいずれでも良い。

製剤の調製方法としては、投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。

本発明の抗腫瘍剤の剤型のうち経口製剤としては、例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を例示できる。

注射剤としては製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤等を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としても良い。また、一投与量を容器に収納しても良く、多投与量を同一の容器に収納しても良い。

液体製剤としては溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが、これらの製剤を調製する際、添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を使用することもできる。

本発明化合物を含有する抗腫瘍剤は、化合物として成人 1 人 1 日当り一回投与

し、適当な間隔で繰り返すのが望ましい。また、投与量は10mgから3gの範囲、好ましくは50mgから2gの範囲である。

実施例

次に実施例を挙げ、本発明をさらに詳しく説明する。

5 実施例1

1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

10 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩10g をテトラヒドロフラン600 ml およびエタノール600 mlの混合溶媒に溶解し、0℃に冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム2.5gを加え、同温で45分間攪拌した。反応液に、さらに水素化ホウ素ナトリウム500mgを加え1時間攪拌した。反応液に4N塩酸30mlを加えた後、溶媒を留去し、得られた残渣にテトラヒドロフラン1200mlおよびp-トルエンスルホン酸一水和物5.9gを加え、2時間加熱還流した。溶媒を留去した後、水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、1N塩酸/エタノール溶液22mlを加え、不溶物を濾取し、エタノールから再結晶することにより標記化合物4.0gを得た。

融点：186-191℃（分解）

20 NMR (DMSO-d₆中) δ : 2.62 (s, 3H), 3.0-3.3 (m, 4H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.8-4.0 (m, 4H), 6.23 (dt, 1H, J = 16, 7Hz), 6.82 (d, 1H, J = 16Hz), 6.87 (d, 1H, J = 8, 2Hz), 6.96 (dd, 1H, J = 8, 2Hz), 7.05 (t, 1H, J = 2Hz), 7.27 (t, 1H, J = 8Hz), 7.53 (t, 1H, J = 5Hz), 8.10 (s, 1H), 8.92 (d, 2H, J = 5Hz).

25 実施例2

1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-フェニル-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-フェニル-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩1.35g を用い実施例1と同様の反応を行い、後処

理し標記化合物265mgを得た。

融点：197-201°C（分解）

5 NMR (DMSO-d₆中) δ : 2.62 (s, 3H), 3.0-3.2 (m, 4H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.24 (dt, 1H, J = 15, 7Hz), 6.83 (d, 1H, J = 15Hz), 7.01 (d, 2H, J = 8Hz), 7.27 (t, 2H, J = 8Hz), 7.54 (t, 1H, J = 4Hz), 7.87 (t, 1H, J = 8Hz), 8.08 (s, 1H), 8.92 (d, 2H, J = 4Hz).

実施例3

1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-メチルフェニル)-1-
10 ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-メチルフェニル)-
1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩3.61gを用い実施例1と同様の反応を行
い、後処理し標記化合物998mgを得た。

融点：210-216°C（分解）

15 NMR (DMSO-d₆中) δ : 2.27 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.0-3.1 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.23 (dt, 1H, J = 16, 7Hz), 6.84 (d, 1H, J = 16Hz), 7.02 (t, 1H, J = 8Hz), 7.06 (d, 1H, J = 8Hz), 7.19 (t, 1H, J = 8Hz), 7.20 (d, 1H, J = 8Hz), 7.54 (t, 1H, J = 5Hz), 8.10 (s, 1H), 8.92 (d, 2H, J = 5Hz).

実施例4

20 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(4-フルオロフェニル)-
1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(4-フルオロフェニル)-
1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩1.0gを用い実施例1と同様の反応を行
い、後処理し標記化合物230mgを得た。

25 融点：205-215°C（分解）

NMR (DMSO-d₆中) δ : 2.62 (s, 3H), 3.0-3.3 (m, 4H), 3.5-4.1 (m, 6H), 6.23 (dt, 1H, J = 15, 7Hz), 6.83 (d, 1H, J = 15Hz), 7.0-7.3 (m, 4H), 7.54 (t, 1H, J = 5Hz), 8.09 (s, 1H), 8.93 (d, 2H, J = 5Hz).

実施例5

1-[5- メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-クロロフェニル)-1-
ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

- 5 1-[5- メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-クロロフェニル)-
1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩3.7gをメタノール300 mlに溶解し、水素
化ホウ素ナトリウム1.25g を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にさらに水素
化ホウ素ナトリウム0.6gを追加し、2 時間攪拌した。氷冷下、反応液に、水を加
え、メタノールを留去し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄
し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(30:1)の混合溶媒で展開し
10、1-[5- メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-クロロフェニル)-
1-ピペラジニル]-1-プロパノールを得た。これに1N塩酸/ エタノール溶液16mlを
加え、加熱溶解後、エーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、標記化合物1.26
g を得た。

融点： 245-250°C(分解)

- 15 NMR (DMSO-d₆中) δ : 2.62 (s, 3H), 3.0-3.3 (m, 4H), 3.4-3.7 (m, 4H), 3.9
-4.1 (m, 2H), 6.25 (dt, 1H, J = 16, 7Hz), 6.85 (d, 1H, J = 16Hz), 7.1-7.
2 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.5-7.6 (m, 1H), 8.08 (s, 1
H), 8.92 (d, 2H, J = 5Hz), 11.09 (s, 1H).

実施例6

- 20 1-[5- メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-(1,2,3,4- テトラヒドロイ
ソキノリン-2- イル) -1-trans-プロペン・塩酸塩

① 1-[5- メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-(1,2,3,4- テトラヒ
ドロイソキノリン-2- イル)-1-プロパノン・塩酸塩

- 25 1-(2- ピリミジニル)-4-アセチル-5- メチルピラゾール1.01g をエタノール10
0 mlに溶解し、パラホルムアルデヒド450mg および1,2,3,4-テトラヒドロイソキ
ノリン・塩酸塩848mg を加え、一夜加熱還流した。反応液に、さらにパラホルム
アルデヒド200mg を加え、一夜加熱還流し、反応液を濃縮した。残渣にクロロホ
ルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ
トリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

ーに付し、クロロホルム-メタノール(30:1)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮した。残渣に1N塩酸/エタノール溶液を加え濃縮後、エタノールを加え、再結晶することにより、標記化合物550mgを得た。

融点: 165-168°C (分解)

5 NMR (DMSO- d_6 中) δ : 2.81 (s, 3H), 3.0-3.9 (m, 8H), 4.3-4.8 (m, 2H), 7.1-7.4 (m, 4H), 7.67 (t, 3H, $J = 5\text{Hz}$), 8.43 (s, 1H), 9.01 (d, 2H, $J = 5\text{Hz}$), 11.09 (s, 1H).

② 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-1-trans-プロペン・塩酸塩

10 ① で得られた化合物500mg をメタノール20mlおよびエタノール40mlの混合溶媒に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム500mgを加え3時間室温で攪拌した。反応液を濃縮し、クロロホルムを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフラン50ml、ジオキサン50ml、p-トルエンスルホン酸一水和物500mgを加え、5時間加熱還流した。溶媒を留去した後、クロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(20:1)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮した。残渣に1N塩酸/エタノール溶液を加え濃縮後、エタノールを加えて再結晶することにより、標記化合物185mgを得た。

20 。

融点: 200-220°C(分解)

NMR (DMSO- d_6 中) δ : 2.63 (s, 3H), 3.0-4.2 (m, 6H), 4.2-4.7 (m, 2H), 6.29 (dt, 1H, $J = 15, 7\text{Hz}$), 6.87 (d, 1H, $J = 15\text{Hz}$), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.54 (t, 1H, $J = 5\text{Hz}$), 8.07 (s, 1H), 8.93 (d, 2H, $J = 5\text{Hz}$).

25

実施例7

1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

実施例6 の①における1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン・塩酸塩の代わりに

1-(2-フルオロフェニル)ピペラジン・塩酸塩を用い、実施例6の①および6の②と同様の反応を行い、後処理し標記化合物を得た。

融点：210-215°C(分解)

5 NMR (DMSO-d₆中) δ: 2.62 (s, 3H), 3.0-3.3 (m, 4H), 3.4-3.7 (m, 4H), 3.9-4.1 (2H, m), 6.24 (dt, 1H, J = 15, 7Hz), 6.84 (d, 1H, J = 15Hz), 7.0-7.3 (m, 4H), 7.54 (t, 1H, J = 5Hz) 8.09 (s, 1H), 8.93 (d, 2H, J = 5Hz).

実施例8

10 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-1-ピリジル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

実施例6の①における1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン・塩酸塩の代わりに4-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩を用い、実施例6の①および6の②と同様の反応を行い、後処理し標記化合物を得た。

融点：225-230°C (分解)

15 NMR (DMSO-d₆中) δ: 1.73 (s, 3H), 2.1-2.6 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.0-4.0 (m, 8H), 5.43 (s, 1H), 6.20 (dt, 1H, J = 15, 7Hz), 6.81 (d, 1H, J = 15 Hz), 7.54 (t, 1H, J = 5Hz) 8.05 (s, 1H), 8.92 (d, 2H, J = 5Hz).

実施例9

20 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジル]-1-プロパノン・塩酸塩500mgを用い実施例1と同様の反応を行い、後処理し標記化合物185mgを得た。

25 融点：230-235°C (分解)

NMR (DMSO-d₆中) δ: 1.8-2.0 (m, 2H), 2.3-2.5 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.2-3.6 (m, 4H), 3.8-4.0 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 6.25 (dt, 1H, J = 15, 7Hz), 6.85 (d, 1H, J = 15Hz), 7.44 (d, 2H, J = 8Hz), 7.49 (d, 2H, J = 8Hz), 7.54 (t, 1H, J = 5Hz), 8.09 (s, 1H), 8.93 (d, 2H, J = 5Hz).

実施例 10

1-[5-メチル-1-(4-メチル-6-メトキシ-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

5 実施例 6 の①における1-(2-ピリミジニル)-4-アセチル-5-メチルピラゾールの代わりに1-(4-メチル-6-メトキシ-2-ピリミジニル)-4-アセチル-5-メチルピラゾール、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン・塩酸塩の代わりに1-(2-メチルフェニル)ピペラジン・塩酸塩を用い、実施例 6 の①および 6 の②と同様の反応を行い、後処理し標記化合物を得た。

融点： 206-212°C (分解)

10 NMR (DMSO-d₆中) δ: 2.27 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.0-3.3 (m, 6H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.24 (dt, 1H, J = 16, 8Hz), 6.81 (s, 1H), 6.84 (d, 1H, J = 16Hz), 7.02 (t, 1H, J = 7Hz), 7.05 (d, 1H, J = 7Hz), 7.19 (d, 1H, J = 7Hz), 7.19 (t, 1H, J = 7Hz), 8.05 (s, 1H).

15

実施例 11

1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

20 実施例 6 の①における1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン・塩酸塩の代わりに1-(2-クロロ-3-メチルフェニル)ピペラジン・塩酸塩680mgを用い、実施例 6 の①および 6 の②と同様の反応を行い、後処理し標記化合物93mgを得た。

融点： 210-218°C (分解)

25 NMR (DMSO-d₆中) δ: 2.32 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 4H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.24 (dt, 1H, J = 16, 8Hz), 6.84 (d, 1H, J = 16Hz), 7.07 (dd, 1H, J = 7, 2Hz), 7.19 (dd, 1H, J = 7, 2Hz), 7.21 (t, 1H, J = 7Hz), 7.52 (t, 1H, J = 5Hz), 8.07 (s, 1H), 8.91 (d, 2H, J = 5Hz).

実施例 12

1-[5-メチル-1-(4-メチル-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

5 実施例6の①における1-(2-ピリミジニル)-4-アセチル-5-メチルピラゾールの代わりに1-(4-メチル-2-ピリミジニル)-4-アセチル-5-メチルピラゾールを、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン・塩酸塩の代わりに1-(2-クロロフェニル)ピペラジン・塩酸塩を用い、実施例6の①および6の②と同様の反応を行い、後処理し標記化合物を得た。

融点：200-205℃ (分解)

10 NMR (DMSO-d₆中) δ: 2.55 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 3H), 3.3-3.7 (m, 4H), 3.8-4.0 (m, 2H), 6.26 (dt, 1H, J = 16, 8Hz), 6.84 (d, 1H, J = 16Hz), 7.12 (t, 1H, J = 8Hz), 7.23 (d, 1H, J = 8Hz), 7.3-7.6 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 8.75 (d, 2H, J = 5Hz).

実施例13

15 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

実施例6の①における1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン・塩酸塩の代わりに1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン・塩酸塩730mgを用い、実施例6の①および6の②と同様の反応を行い、後処理し標記化合物75mgを得た。

融点：196-201℃ (分解)

20 NMR (DMSO-d₆中) δ: 2.65 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.9-4.1 (m, 4H), 6.24 (dt, 1H, J = 16, 8Hz), 6.83 (d, 1H, J = 16Hz), 7.15 (d, 1H, J = 8Hz), 7.26 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, J = 8Hz), 7.47 (t, 1H, J = 8Hz), 7.52 (t, 1H, J = 5Hz), 8.07 (s, 1H), 8.91 (d, 2H, J = 5Hz).

実施例14

25 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-メチルフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

実施例6の①における1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン・塩酸塩の代わりに1-(3-メチルフェニル)ピペラジン・塩酸塩580mgを用い、実施例6の①および6の②と同様の反応を行い、後処理し標記化合物88mgを得た。

融点：200-202°C (分解)

NMR(DMSO-d₆ 中) δ : 2.27 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.0-3.3 (m, 4H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.23 (dt, 1H, J = 16, 7Hz), 6.69 (d, 1H, J = 8Hz), 6.80 (d, 1H, J = 16Hz), 6.82 (s, 1H), 6.83 (d, 1H, J = 8Hz), 7.14 (t, 1H, J = 8Hz), 7.53 (t, 1H, J = 5Hz), 8.08 (s, 1H), 8.92 (d, 2H, J = 5Hz).

実施例 15

10 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-ブロモフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

①1-(3-ブロモフェニル) ピペラジン

15 3-ブロモアニリン 10 g とビス(2-クロロエチル) アミン・塩酸塩 10.4 g の 1-ブタノール溶液 100ml を 4 8 時間加熱還流し、炭酸ナトリウム 6.16 g を加えさらに 7 2 時間加熱還流した。冷却した後、不溶物を濾取し、水酸化ナトリウム水溶液に懸濁し、クロロホルムで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標記化合物 10.05g を、朱色油状物として得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.9-3.1 (m, 4H), 3.1-3.3 (m, 4H), 6.83 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 6.95 (ddd, 1H, J = 8, 2, 1 Hz), 7.03 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.10 (t, 1H, J = 8 Hz).

②1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-ブロモフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン

25 4-アセチル-1-(2-ピリミジニル)-5-メチルピラゾール 2.42 g、①で得られた化合物 2.89 g、1N 塩酸/エタノール溶液 12 ml をエタノール 150ml に溶解し、32時間加熱還流した。その間パラホルムアルデヒド 10 g を分割添加した。反応液を留去し、残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 100:1) で精製し、標記化合物 2.17 g を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.67 (t, 4H, J = 5 Hz), 2.88 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.00 (s, 3H), 3.09 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.21 (t, 4H, J = 5 Hz), 6.83 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 6.95 (ddd, 1H, J = 8, 2, 1 Hz), 7.03 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.10 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.35 (t, 1H, J = 5 Hz), 8.15 (s, 1H), 8.86 (d, 2H, J = 5 Hz)

③ 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-ブロモフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

②で得られた化合物 2 g をエタノール 50 ml およびテトラヒドロフラン 50 ml の混合溶液に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 1.2 g を 8 時間にわたり分割添加した。濃塩酸で反応をクエンチしたのち、溶媒を留去した。残渣をテトラヒドロフラン 150 ml に溶解し、トシル酸 1 水和物 1.7 g を加え、60 分間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=100:1）で精製した。1 N 塩酸/エタノール溶液 2.8 ml で塩酸塩とした後、エタノールから再結晶し、標記化合物 876 mg を無色固体として得た。

融点：209-211℃（分解）

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.62 (s, 3H), 3.0-3.2 (m, 4H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.8-4.0 (m, 4H), 6.23 (dt, 1H, J = 16, 8 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 16 Hz), 7.01 (dd, 2H, J = 8, 2 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.20 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.53 (t, 1H, J = 5 Hz), 8.08 (s, 1H), 8.92 (d, 2H, J = 5 Hz)

実施例 16

1-[5-メチル-1-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

1-[5-メチル-1-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩 1.0 g をエタノール 50 ml およびテトラヒドロフラン 50 ml の混合溶液に溶解し、0℃に氷冷した後、水素化ホウ素ナトリウム 500 mg を加えて、同温で 45 分間攪拌した。さらに、水素化ホウ素ナトリウム 50 mg を加えて 2 時間攪拌した後、1 N 塩酸/エタノー

ル溶液を加えて中和した。エタノールを留去後、濃縮残渣にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣にジオキサン 50 ml、テトラヒドロフラン 50ml及びp-トルエンスルホン酸・一水和物 220 mg を加えて、5 時間加熱還流した。溶媒留去後、クロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=30:1）により精製し、1 N塩酸／エタノール溶液を加えて塩酸塩化した後、エタノールより再結晶して標記化合物 560 mg を得た。

10 融点： 206–210 °C（分解）。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.51 (s, 6H), 2.60 (s, 3H), 3.1–3.25 (m, 4H), 3.5–3.6 (m, 2H), 3.9–4.05 (m, 4H), 6.22 (dt, 1H, J=15.6, 7.3Hz), 6.80 (d, 1H, J=15.6Hz), 7.01 (dd, 1H, J=8.8, 3.0Hz), 7.25 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, J=8.8Hz), 8.03 (s, 1H).

15 実施例 17

1-[5-メチル-1-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3,5-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

1-[5-メチル-1-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3,5-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩1.0gを用い実施例 16 と同様の反応を行い、後処理し標記化合物654mg を得た。

融点： 212–218 °C（分解）。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.51 (s, 6H), 2.60 (s, 3H), 3.05–3.3 (m, 4H), 3.45–3.55 (m, 2H), 3.9–4.05 (m, 4H), 6.21 (dt, 1H, J=15.6, 7.3Hz), 6.80 (d, 1H, J=15.6Hz), 6.96 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H,).

25 実施例 18

1-[5-メチル-1-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

①1-[5-メチル-1-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩

塩化メチレン3 mlに三臭化ほう素300mg を加えて冷却した溶液に、1-[5-メチル-1-(4-メトキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩470mg を塩化メチレン100 mlに溶解した溶液を滴下した。その後、室温で72時間攪拌した後、水を加え塩化メチレンで2回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル80g, クロロホルム：メタノール=10:1-5:1）により精製し、1N塩酸/エタノール溶液を加えて塩酸塩化した後、エタノールより再結晶して標記化合物150mgを得た。

10 融点：208-211 °C（分解）。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.28 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.05-3.35 (m, 6H), 3.45-3.65 (m, 6H), 6.56 (brs, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 8.39 (s, 1H).

15 ②1-[5-メチル-1-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

①で得られた化合物130mg を用い、実施例16と同様の反応を行い、後処理し標記化合物27mgを得た。

融点：220-225 °C（分解）。

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.0-3.15 (m, 2H), 3.15-3.3 (m, 4H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 6.25 (dt, 1H, J=15.6, 6.8Hz), 6.33 (brs, 1H), 6.83 (d, 1H, J=15.6Hz), 7.03 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 8.12 (s, 1H).

実施例19

25 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

①1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩

4-アセチル-1-(2-ピリミジニル)-5-メチルピラゾール606mg をエタノール60mlに溶解し、2-ピリジルピペラジン塩酸塩 490mgおよびパラホルムアルデヒド270mg

g を加えて24時間還流した。さらに、パラホルムアルデヒド100mg を加え60時間還流した後、エタノールを約半量留去し、沈殿物をろ過した。沈殿物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50g, クロロホルム:メタノール=50:1-40:1) より精製し、1N塩酸を加えて塩酸塩化し、エタノールより再結晶することにより、標記化合物300mg を得た。融点: 218-224 °C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.83 (s, 3H), 3.1-3.25 (m, 2H), 3.3-3.8 (m, 8H), 4.4-4.5 (m, 2H), 6.86 (t, 1H, J=5Hz), 7.15 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.66 (t, 1H, J=4.9Hz), 7.78 (m, 1H), 8.16 (d, 1H, J=5Hz), 8.41 (s, 1H), 9.00 (d, 2H, J=4.9Hz)。

②1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

①で得られた化合物260mg を用い、実施例 16 と同様の反応を行い、後処理し標記化合物51mgを得た。

融点: 218-224 °C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.62 (s, 3H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.35-4.45 (m, 2H), 6.21 (dt, 1H, J=16, 6.81 (t, 1H, J=5Hz), 6.82 (d, 1H, J=16Hz), 7.07 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.53 (t, 1H, J=4.9Hz), 8.08 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J=5Hz), 8.91 (d, 2H, J=4.9Hz)。

実施例 20

1-[5-メチル-1-(4-メトキシ-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

①1-[5-メチル-1-(4-メトキシ-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩

4-アセチル-1-(4-メトキシ-2-ピリミジニル)-5-メチルピラゾール 2.32g 及び 3-クロロフェニルピペラジン塩酸塩 2.33g を用い実施例 19 の①と同様の反応を行い、後処理し、標記化合物1.50g を得た。

融点：194-197 °C (分解).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.84 (s, 3H), 3.05-3.25 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 6.88 (d, 1H, J=8Hz), 6.99 (d, 1H, J=8Hz), 7.07 (d, 1H, J=6Hz), 7.09 (s, 1H), 7.27 (t, 1H, J=8Hz), 8.41 (s, 1H), 8.67 (d, 1H, J=6Hz).

②1-[5-メチル-1-(4-メトキシ-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

①で得られた化合物0.47g を用い実施例16と同様の反応を行い、後処理し標記化合物256mg を得た。

融点：181-184 °C (分解).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.67 (s, 3H), 3.1-3.25 (m, 4H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 6.23 (dt, 1H, J=16, 7Hz), 6.83 (d, 1H, J=16Hz), 6.87 (d, 1H, J=8Hz), 6.92 (d, 1H, J=5Hz), 6.97 (dd, 1H, J=8, 2Hz), 7.05 (s, 1H), 7.26 (t, 1H, J=8Hz), 8.07 (d, 1H, J=5Hz), 8.58 (s, 1H)

実施例21

1-[5-メチル-1-(4-ヒドロキシ-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

①1-[5-メチル-1-(4-ヒドロキシ-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩

1-[5-メチル-1-(4-メトキシ-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩950mg を用いて実施例19の①と同様の反応を行い、後処理をし標記化合物167mg を得た。

融点：177-181 °C (分解).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.84 (s, 3H), 3.85-3.95 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.88 (d, 1H, J=7.8Hz), 6.64 (d, 1H, J=6Hz), 6.87 (d, 1H, J=8Hz), 6.98 (d, 1H, J=8Hz), 7.08 (s, 1H), 7.26 (t, 1H, J=8Hz), 8.31 (d, 1H, J=6Hz), 8.42 (s, 1H)

②1-[5-メチル-1-(4-ヒドロキシ-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

①で得られた化合物147mg を用いて、実施例 1 6 と同様の反応を行い、後処理し標記化合物 86mg を得た。

融点： 197-201 °C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.64 (s, 3H), 3.05-3.25 (m, 4H), 3.5-3.6 (m, 2H),
5 3.85-4.0 (m, 4H), 6.26 (dt, 1H, J=16, 7Hz), 6.39 (d, 1H, J=5Hz), 6.82 (d, 1H, J=16Hz), 6.87 (d, 1H, J=8Hz), 6.97 (d, 1H, J=8Hz), 7.05 (s, 1H), 7.26 (t, 1H, J=8Hz), 8.09 (d, 1H, J=5Hz), 8.15 (s, 1H)

実施例 2 2

10 1-[5-メチル-1-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2,3-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

1-[5-メチル-1-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2,3-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩710mg を用い、実施例 1 6 と同様の反応を行い、後処理し標記化合物515mg を得た。

融点： 205-208 °C (分解)。

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.51 (s, 6H), 2.62(s, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.4-3.5(m, 2H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 6.22 (dt, 1H, J=16.1, 7.3 Hz), 6.83 (d, 1H, J=16.1Hz), 7.18 (d, 1H, J=8Hz), 7.28 (s, 1H), 7.35 (t, 1H, J=8Hz), 7.37 (d, 1H, J=8Hz), 8.03 (s, 1H).

実施例 2 3

20 1-[5-メチル-1-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

1-[5-メチル-1-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩1.48g を用いて実施例 1 6 と同様の反応を行い、後処理し標記化合物1.29g を得た。

25 融点： 201-206 °C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.51 (s, 6H), 2.61 (s, 3H), 3.1-3.25 (m, 4H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 6.22 (dt, 1H, J=15.6, 7.3Hz), 6.83 (d, 1H, J=15.6Hz), 7.12 (t, 1H, J=7Hz), 7.22 (d, 1H, J=7Hz), 7.29 (s, 1H), 7.35 (t, 1H, J=7Hz), 7.46 (d, 1H, J=7Hz), 8.04 (s, 1H).

実施例 2 4

1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・二塩酸塩

①1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン二塩酸塩

4-アセチル-1-(2-ピリミジニル)-5-メチルピラゾール 404 mg, 1-(2-ピリミジニル) ピペラジン・二塩酸塩 474 mg をエタノール 15 ml に溶解し、23時間加熱還流した。その間パラホルムアルデヒド 900 mg を分割添加した。反応液を冷却し、析出物を濾取し、エタノールで洗うことにより、標記化合物 327 mg を無色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.81 (s, 3H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 2H), 4.6-4.8 (m, 2H), 6.78 (t, 1H, J = 5 Hz), 7.66 (t, 1H, J = 5 Hz), 8.40 (s, 1H), 8.46 (d, 2H, J = 5 Hz), 9.00 (d, 2H, J = 5 Hz)

②1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・二塩酸塩

①で得られた化合物 200 mg をエタノール 8 ml およびテトラヒドロフラン 8 ml の混合溶液に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 160 mg を 130分間にわたり分割添加した。濃塩酸で反応をクエンチしたのち、溶媒を留去した。残渣をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、トシル酸 1 水和物 201 mg を加え、30分間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=100:2) で精製した。1 N塩酸/エタノール溶液で塩酸塩とした後、メタノール-酢酸エチルから再結晶し、標記化合物 29 mg を無色固体として得た。

融点: 130-140 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.61 (s, 3H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.7-4.8 (m, 2H), 6.21 (dt, 1H, J = 17, 8 Hz), 6.77 (t, 1H, J = 5 Hz), 6.80 (d, 1H, J = 17 Hz), 7.54 (t, 1H, J =

5 Hz), 8.07 (s, 1H), 8.45 (d, 2H, J = 5 Hz), 8.92 (d, 2H, J = 5 Hz)

実施例 2 5

1-[5-メチル-1-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2,5-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

- 5 1-[5-メチル-1-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2,5-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩1.53g を用い、実施例 1 6 と同様の反応を行い、後処理し標記化合物840mg を得た。

融点： 198-201 °C (分解)。

- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.51 (s, 6H), 2.61 (s, 3H), 3.1-3.25 (m, 4H), 3.45-3.65 (m, 4H), 3.95-4.05 (m, 2H), 6.22 (dt, 1H, J=15.6, 7.3Hz), 6.83 (d, 1H, J=15.6Hz), 7.18 (dd, 1H, J=8.3, 2.0Hz), 7.26 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, J=8.3Hz), 8.04 (s, 1H).

実施例 2 6

- 15 1-[5-メチル-1-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

1-[5-メチル-1-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩408mg を用い、実施例 1 6 と同様の反応を行い、後処理し標記化合物131mg を得た。

融点： 212-216 °C (分解)。

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.51 (s, 6H), 2.61 (s, 3H), 3.1-3.25 (m, 4H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.22 (dt, 1H, J=15.6, 7.3Hz), 6.82 (d, 1H, J=15.6Hz), 7.24 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.29 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H, J=8.8, 1.5Hz), 7.61 (s, 1H), 8.03 (s, 1H).

実施例 2 7

- 25 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3,5-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

①1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3,5-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩

4-アセチル-1-(2-ピリミジニル)-5-メチルピラゾール1.75g をエタノール150

- 5 mlに溶解し、3,5-ジクロロフェニルピペラジン・塩酸塩2.21g およびパラホルムアルデヒド740mg を加えて24時間還流した。さらに、パラホルムアルデヒド300mg を加え15時間還流した後、エタノールを約半量留去し、沈殿物をろ過した。沈殿物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル90g, クロロホルム：メタノール=50:1）より精製し、1N塩酸を加えて塩酸塩化し、エタノールより再結晶することにより、標記化合物1.82g を得た。

融点：208-211 °C（分解）。

- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.82 (s, 3H), 3.1-3.25 (m, 4H), 3.45-3.6 (m, 4H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.67 (t, 1H, J=4.9Hz), 8.42 (s, 1H), 9.00 (d, 2H, J=4.9Hz)

②1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3,5-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

- 15 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3,5-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩1.45g を用い、実施例16と同様の反応を行い、後処理し標記化合物358mg を得た。

融点：209-212 °C（分解）。

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.62 (s, 3H), 3.05-3.25 (m, 4H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.9-4.05 (m, 4H), 6.21 (dt, 1H, J=15.6, 7.8Hz), 6.81 (d, 1H, J=15.6Hz), 6.95 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.53 (t, 1H, J=4.9Hz), 8.08 (s, 1H), 8.92 (d, 2H, J=4.9Hz).

実施例28

- 25 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

①3,5-ジフルオロフェニルピペラジン・塩酸塩

ビス-(2-クロロエチル) アミン13.7g をブタノール120ml に懸濁し、その溶液に室温で3,5-ジフルオロアニリン10g を加えて、48時間加熱還流した。冷却後、炭酸カリウム10.6g を加えて、さらに24時間還流した後、結晶を濾取した。水に

溶解後、クロロホルムで抽出、次いで水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を少量のクロロホルムに溶解し、4N塩酸／ジオキサン溶液を加えて塩酸塩化した後、濾取して標記化合物12.6gを得た。

融点：234-238 °C (分解)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.1-3.2 (m, 4H), 3.4-3.5 (m, 4H), 6.56 (t, 2H, $J = 9.3\text{Hz}$), 6.70 (d, 1H, $J=9.3\text{Hz}$)

②1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩

- 10 4-アセチル-1-(2-ピリミジニル)-5-メチルピラゾール1.01g を無水エタノール85mlに溶解し、①で得られた化合物1.10g 及びパラホルムアルデヒド0.45g を加えて24時間還流した。さらに、パラホルムアルデヒド0.20g を加え60時間還流した後、エタノールを留去し、残渣にクロロホルムを加え飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル50g, クロロホルム：メタノール=50:1-40:1) により精製し、1 N塩酸／エタノール溶液を加えて塩酸塩化した後、エタノールより再結晶して標記化合物129mgを得た。
- 15

融点：195-200 °C (分解)。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.82 (s, 3H), 3.1-3.25 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 4H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 6.58 (t, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.77 (d, 2H, $J=10.3\text{Hz}$), 7.67 (t, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 8.42 (s, 1H), 9.01 (d, 2H, $J=4.9\text{Hz}$)

③1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

②で得られた化合物103mg を用い、実施例16と同様の反応を行い、後処理し標記化合物39mgを得た。

- 25 融点：189-193 °C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.62 (s, 3H), 3.05-3.25 (m, 4H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.9-4.05 (m, 4H), 6.21 (dt, 1H, $J=15.1, 7.3\text{Hz}$), 6.58 (t, 1H, $J=9.3\text{Hz}$), 6.76 (d, 2H, $J=9.3\text{Hz}$), 6.81 (d, 1H, $J=15.6\text{Hz}$), 7.54 (t, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 8.10 (s, 1H), 8.92 (d, 2H, $J=4.9\text{Hz}$).

実施例 29

1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-1-ピリジル]-1-プロペン

- 5 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-1-ピリジル]-1-プロパノン・塩酸塩207mg をエタノール 10ml およびテトラヒドロフラン10mlの混合溶液に溶解し、0℃に氷冷した後、水素化ホウ素ナトリウム319mg を7時間にわたり分割添加した。濃塩酸を加え水素化ホウ素ナトリウムを分解した後、溶媒を留去した。残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をテトラヒドロフラン 7 ml に溶解し、トシル酸 1 水和物 250 mg を加え、60分間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=100:1-3）で精製した。
- 10 1 N塩酸／エタノール溶液 0.3 ml で塩酸塩とした後、メタノール-酢酸エチルから再結晶し、標記化合物 47mg を淡黄色固体として得た。

融点： 112-114 °C

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.63 (s, 3H), 2.7-2.9 (m, 1H), 2.8-3.0 (m, 1H), 3.2-3.2 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.7-3.9 (m, 1H), 3.9-4.1 (m, 2H), 6.22 (bs, 1H), 6.26 (dt, 1H, J = 16, 8Hz), 6.86 (d, 1H, J = 16Hz), 7.33 (t, 1H, J = 7Hz), 7.40 (t, 2H, J = 7Hz), 7.50 (d, 2H, J = 7 Hz), 7.53 (t, 1H, J = 5Hz), 8.07 (s, 1H), 8.92 (d, 2H, J = 5Hz)

実施例 30

- 25 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

①1-(3-ニトロフェニル) ピペラジン

3-ニトロアニリン 5 g とビス (2-クロロエチル) アミン・塩酸塩 6.46 g の1-ブタノール溶液 50 mlを25時間加熱還流した。炭酸ナトリウム 3.84 g を加え、さらに60時間加熱還流した。放冷後、不溶物を濾取し、それを水酸

化ナトリウム水溶液に懸濁させ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：3）で精製し、標記化合物 4.03 g を赤色油状物として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.05 (t, 2H, $J = 5 \text{ Hz}$), 3.24 (t, 2H, $J = 5 \text{ Hz}$), 7.19 (d, 1H, $J = 2, 8 \text{ Hz}$), 7.37 (t, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.65 (dd, 1H, $J = 2, 8 \text{ Hz}$), 7.72 (t, 1H, $J = 2 \text{ Hz}$)

②1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩

- 10 4-アセチル-1-(2-ピリミジニル)-5-メチルピラゾール 487 mg、①で得られた化合物 524 mg、1 N塩酸／エタノール溶液 3.6 ml をエタノール 40 ml に溶解し、54 時間加熱還流した。その間パラホルムアルデヒド 4.3 g を分割添加した。冷却後不溶物を濾取し、標記化合物 630 mg を黄色固体として得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 2.82 (s, 3H), 3.2-3.3 (m, 4H), 3.5-3.6 (m, 4H), 3.6-3.8 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H), 7.51 (dt, 1H, $J = 8, 2 \text{ Hz}$), 7.54 (t, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.66 (t, 1H, $J = 5 \text{ Hz}$), 7.68 (dt, 1H, $J = 8, 2 \text{ Hz}$), 7.79 (t, 1H, $J = 2 \text{ Hz}$), 9.01 (d, 2H, $J = 5 \text{ Hz}$)

③1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

- 20 ②で得られた化合物 200 mg をエタノール 10 ml およびテトラヒドロフラン 10 ml の混合溶液に溶かし、氷冷下、2 時間攪拌した。その間、水素化ホウ素ナトリウム 90 mg を分割添加した。20% 塩酸 1.4 ml を加え、溶媒を留去した。残渣にテトラヒドロフラン 20 ml と p-トルエンスルホン酸一水和物 210 mg を加え 20 分間加熱還流した。溶媒を留去し、水酸化ナトリウム水溶液で中和後、クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：1）で精製した。1 N塩酸／エタノール溶液で塩酸塩としたのちエタノールから再結晶し、標記化合物 64 mg を黄色固体として得た。
- 25

融点 : 189°C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.63 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.2-3.4 (m, 4H), 3.9-4.1 (m, 4H), 6.23 (dt, 1H, J = 16, 8 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 16 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.54 (t, 1H, J = 5 Hz), 7.54 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.76 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.92 (d, 2H, J = 5 Hz)

実施例 3 1

1-[5- メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

①1-[5- メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン

実施例 3 0 の②で得られた化合物 4 0 4 mg、無水酢酸 1 1 3 ml、トリエチルアミン 3 4 7 ml、1 0 %Pd/C 1 1 0 mgを酢酸 2 2 mlに懸濁し、水素気流中撹拌した。不溶物を濾去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 0 0 : 3) で精製し、標記化合物 2 7 7 mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃): 2.16 (s, 3H), 2.6-2.7 (m, 4H), 2.89 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.00 (s, 3H), 3.10 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.1-3.3 (m, 4H), 6.6-7.3 (m, 4H), 7.35 (t, 1H, J = 5 Hz), 8.14 (s, 1H), 8.86 (d, 2H, J = 5 Hz)

②1-[5- メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-アセチルアミノフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

①で得られた化合物 1 5 0 mgを用い、実施例 3 0 の③と同様の反応と後処理を行い、標記化合物 1 6 mgを黄色固体として得た。

融点: 200-220 °C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.12 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.13 (t, 2H, J = 12 Hz), 3.28 (t, 2H, J = 12 Hz), 3.69 (d, 2H, J = 12 Hz), 3.85 (d, 2H, J = 12 Hz), 4.01 (d, 2H, J = 7 Hz), 6.22 (dt, 1H, J = 16, 8 Hz), 6.77 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 16 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.43 (t, 1H, J = 5 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 2 Hz), 8.07 (s, 1H), 8.86 (d, 2H, J = 5 Hz)

実施例 3 2

1-[5- メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-シアノフェニル)-1-
ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

① 1-(3-シアノフェニル) ピペラジン

5 3-シアノアニリン 4. 41 g を用い、実施例 3 0 の①と同様の反応と後処理を
行い、標記化合物 2. 62 g を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃): 3.03 (t, 2H, J = 5 Hz), 3.18 (t, 2H, J = 5 Hz), 7.0-7.2
(m, 3H), 7.32 (dd, 1H, J = 7, 9 Hz)

10 ② 1-[5- メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-シアノフェニル
)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩

①で得られた化合物 500 mg を用い、実施例 3 0 の②と同様の反応と後処理を
行い、標記化合物 419 mg を無色固体として得た。

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.82 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.6-3.
7 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 7.26 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.37 (dd, 1H, J = 8,
2 Hz), 7.45 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 2 Hz), 7.66 (t, 1H, J
= 5 Hz), 8.43 (s, 1H), 9.01 (d, 2H, J = 5 Hz)

③ 1-[5- メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-シアノフェニル
)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

20 ②で得られた化合物 350 mg を用い、実施例 3 0 の③と同様の反応と後処理を
行い、標記化合物 165 mg を無色結晶として得た。

融点: 215-225 °C (分解)

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.62 (s, 3H), 3.0-3.3 (m, 4H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.9-4.
1 (m, 4H), 6.23 (dt, 1H, J = 16, 8 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 16 Hz), 7.25 (d,
1H, J = 7 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.54 (t, 1H, J =
5 Hz), 8.08 (s, 1H), 8.92 (d, 2H, J = 5 Hz)

実施例 3 3

1-[5- メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(3-カルバモイルフェニ
ル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

実施例 3 2 の③で得られた化合物 88 mg を濃塩酸 0. 5 ml に溶かし、室温で 6

2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、クロロホルムで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：3）で精製した。1N塩酸／エタノール溶液で塩酸塩としたのちエタノールから再結晶し、標記化合物50mgを無色結晶として得た。

融点：140-146 °C（分解）

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.63 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.8-4.0 (m, 4H), 6.24 (dt, 1H, J = 16, 8 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 16 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.33 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.48 (brs, 1H), 7.53 (t, 1H, J = 5 Hz), 8.08 (s, 1H), 8.92 (d, 2H, J = 5 Hz)

実施例34

1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

①1-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン

2-アミノ-4-クロロフェノール3.0gとビス(2-クロロエチル)アミン・塩酸塩3.73gの1-ブタノール(35ml)溶液を24時間加熱還流した。炭酸ナトリウム2.21gを加え、さらに12時間加熱還流した。放冷後、不溶物を濾取し、それを水酸化ナトリウム水溶液に懸濁させ、クロロホルムで洗い、塩化アンモニウム水溶液で中和後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、標記化合物1.90gを茶色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃): 2.82 (t, 4H, J = 5 Hz), 3.04 (t, 4H, J = 5 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.04 (dd, 1H, J = 9, 2 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 2 Hz)

②1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩

①で得られた化合物400mgを用い、実施例30の②と同様の反応と後処理を行い、標記化合物294mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.82 (s, 3H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.4-3.7 (m, 8H), 6.84 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.88 (brs, 1H), 6.89 (d, 1H, J = 8 Hz)

), 7.66 (t, 1H, J = 5 Hz), 8.42 (s, 1H), 9.01 (d, 2H, J = 5 Hz)

③ 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

②で得られた化合物 250 mg をエタノール 10 ml およびテトラヒドロフラン 10 ml の混合溶液に溶かし、氷冷下、1.5 時間攪拌した。その間、水素化ホウ素ナトリウム 90 mg を分割添加した。10% 塩酸 1.5 ml を加え、溶媒を留去した。残渣にテトラヒドロフラン 20 ml と p-トルエンスルホン酸一水和物 167 mg を加え 20 分間加熱還流した。溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 100 : 1）で精製した。1 N 塩酸／エタノール溶液で塩酸塩としたのちエタノールから再結晶し、標記化合物 131 mg を無色結晶として得た。

融点: 210-220 °C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.63 (s, 3H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 4H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.23 (dt, 1H, J = 16, 8 Hz), 6.8-7.0 (m, 4H), 7.54 (t, 1H, J = 5 Hz), 8.09 (s, 1H), 8.92 (d, 2H, J = 5 Hz)

実施例 35

1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

① 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩

1-(2-ヒドロキシフェニル) ピペラジン・2 臭素酸塩 700 mg に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後溶媒を留去した。残渣に、4-アセチル-1-(2-ピリミジニル)-5-メチルピラゾール 397 mg、1 N 塩酸／エタノール溶液 3.0 ml、エタノール 40 ml を加え、58 時間加熱還流した。その間パラホルムアルデヒド 3.0 g を分割添加した。冷却後不溶物を濾取し、標記化合物 176 mg を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.82 (s, 3H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.4-3.6 (m, 6H), 3.6-3.7 (m, 2H), 6.77 (t, 1H, J = 7 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 7 Hz), 6.87 (t, 1H, J = 7 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 7 Hz), 7.67 (t, 1H, J = 5 Hz), 8.43 (s, 1H), 9.01 (d, 1H, J = 5 Hz).

5 ② 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

①で得られた化合物 158 mg を用い、実施例 34 の③と同様の反応と後処理を行い、標記化合物 72 mg を無色結晶として得た。

融点: 216-228 °C (分解)

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.64 (s, 3H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.24 (dt, 1H, J = 16, 8 Hz), 6.76 (t, 1H, J = 8 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 16 Hz), 6.85 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.88 (t, 1H, J = 8 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.53 (t, 1H, J = 5 Hz), 8.09 (s, 1H), 8.92 (d, 2H, J = 5 Hz)

15 実施例 36

1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

① 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩

20 1-(2-ピリミジニル)-4-アセチル-5-メチルピラゾール 1.0g をエタノール 50ml に溶解し、1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン・二塩酸塩 1.3g 及びパラホルムアルデヒド 0.8g を加え、24時間加熱還流を行った。更に、パラホルムアルデヒド 0.8g を加え、48時間加熱還流を行った後、反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)にて精製し、1N塩酸/エタノール溶液を加え塩酸塩化した後、エタノールより再結晶を行い、標記化合物を1.1gを淡黄色粉末として得た。

25

融点: 150.9-152.8 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.81 (s, 3H), 3.0-3.1 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 4H), 3.5-3.7 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 6.87 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 6.97 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 7.67 (t, 1H, J = 4.9 Hz), 8.43 (s, 1H), 9.10 (d, 2H, J = 4.9 Hz)

5 ②1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

①で得られた化合物 80mg をエタノール 5ml 及びテトラヒドロフラン 5ml 混合溶液に溶解し、-10 度で水素化ホウ素ナトリウム 16mg を加え、1 時間攪拌した。1N塩酸/エタノール溶液を加え反応を停止し、溶媒を留去した。得られた残渣を 1,4-ジオキサン 5ml 及びテトラヒドロフラン 5ml の混合溶液に溶解し、p-トル
10 エンスルホン酸・一水和物 38mg を加え、1 時間加熱還流を行った。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタ
15 ノール=50:1)にて精製し、1N塩酸/エタノール溶液を加え塩酸塩化した後、エタノールより再結晶を行い、標記化合物を31mg を白色粉末として得た。

融点: 154.3-155.5 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.62 (s, 3H); 3.0-3.1 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.22 (dt, 1H, J = 16.1, 7.3 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 6.86 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.96 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.54 (t, 1H, J = 4.9 Hz), 8.10 (s, 1H), 8.93 (d, 2H, J = 4.9 Hz)
20 z)

実施例 37

25 ①1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

①1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩

1-(2-ピリミジニル)-4-アセチル-5-メチルピラゾール 2.0g をエタノール 50ml に溶解し、1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン 2.6g、1N塩酸/エタノール

- ール溶液 10ml 及びパラホルムアルデヒド 1.6g を加え、24時間加熱還流を行った。更に、パラホルムアルデヒド 3.2g を加え、48時間加熱還流を行った後、反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=20：1)にて精製し、1N塩酸／エタノール溶液を加え塩酸塩化した後、エタノールより再結晶を行い、標記化合物を946mg を淡褐色粉末として得た。

融点：141.8-142.9 °C (分解)

- ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.90 (s, 3H), 3.08 (t, 2H, J=4.2Hz), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.5-3.8 (m, 4H), 6.68 (d, 2H, J=9.2Hz), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.55 (t, 1H, J=4.9Hz), 8.04 (s, 1H), 8.93 (d, 2H, J = 4.9 Hz)

②1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

- ①で得られた化合物 437mgを用い、実施例36の②と同様の反応と後処理を行い、標記化合物を337mg を淡褐色粉末として得た。

融点：136.2-137.5 °C (分解)

- ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.62 (s, 3H), 3.0-3.1 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 4H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.23 (dt, 1H, J = 16.3, 6.5 Hz), 6.74 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 16.3 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.58 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 8.13 (s, 1H), 8.93 (d, 2H, J = 4.8 Hz)

実施例38

1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・二塩酸塩

- ①1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩

1-(ジフェニルメチル) ピペラジン1.26g を用い、実施例36の①と同様の反応と後処理を行い、標記化合物867mg を得た。

融点：220-223 °C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.80 (s, 3H), 3.1-3.6 (m, 12H), 4.49 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 10H), 7.66 (t, 1H, J = 5 Hz), 8.38 (s, 1H), 9.00 (d, 2H, J = 5 Hz).

② 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・二塩酸塩

- 5 ①で得られた化合物806mg を無水エタノール35mlと無水テトラヒドロフラン35mlの混合溶液に溶解し、0℃に氷冷した後、水素化ホウ素ナトリウム250mgを加えて、同温で1時間攪拌した。さらに、水素化ホウ素ナトリウム50mgを加えて1時間攪拌した後、1N塩酸/エタノール溶液を加えて中和した。溶媒留去後、濃縮残渣にクロロホルム及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣に無水ジオキサン25ml、無水テトラヒドロフラン25ml及びp-トルエンスルホン酸・一水和物432mgを加えて、5時間加熱還流した。溶媒留去後、残渣にクロロホルム及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40g, クロロホルム:メタノール=50:1)により精製し、1N塩酸/エタノール溶液を加えて塩酸塩化した後、エタノールより再結晶して、標記化合物128mgを得た。

融点: 202-205℃ (分解)

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.60 (s, 3H), 3.4-3.8 (m, 10H), 4.38 (s, 1H), 6.15 (dt, 1H, J = 16, 8 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 16 Hz), 7.1-7.4 (m, 10H), 7.53 (t, 1H, J = 5 Hz), 8.04 (s, 1H), 8.91 (d, 2H, J = 5 Hz).

実施例 3 9

1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-ベンジル-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・二塩酸塩

- 25 ① 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-ベンジル-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩

4-アセチル-1-(2-ピリミジニル)-5-メチルピラゾール1.01g を無水エタノール80mlに溶解し、1-ベンジルピペラジン塩酸塩1.25g 及びパラホルムアルデヒド0.45g を加えて18時間還流した。さらに、1-ベンジルピペラジン塩酸塩0.60g 及び

5 パラホルムアルデヒド0.20gを加えて8時間還流した。冷却後、結晶を濾取しクロロホルム及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(50g, クロロホルム:メタノール=50:1)により精製し、1N塩酸/エタノール溶液を加えて塩酸塩化した後、エタノールより再結晶して標記化合物742mgを得た。

融点: 166-169 °C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.80 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 14H), 7.4-7.7 (m, 5H), 7.66 (t, 1H, J = 5 Hz), 8.36 (s, 1H), 9.00 (d, 2H, J = 5 Hz).

10 ②1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-ベンジル-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・二塩酸塩

①で得られた化合物430mgを用い、実施例38の②と同様の反応と後処理を行い、標記化合物132mgを得た。

融点: 197-201 °C (分解)

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.62 (s, 3H), 3.2-4.0 (m, 12H), 6.15 (dt, 1H, J = 16, 8 Hz), 6.85 (d, 1H, J = 16 Hz), 7.4-7.4 (m, 5H), 7.53 (t, 1H, J = 5 Hz), 8.03 (s, 1H), 8.91 (d, 2H, J = 5 Hz).

実施例40

20 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-ピペリジノ-1-ピペリジル]-1-trans-プロペン・二塩酸塩

①1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-ピペリジノ-1-ピペリジル]-1-プロパノン・二塩酸塩

4-ピペリジノピペリジン塩酸塩1.23gを用い、実施例39の①と同様の反応と後処理を行い、標記化合物900mgを得た。

25 融点: 274-278 °C (分解)

¹H-NMR (CD₃OD): 1.8-2.1 (m, 4H), 2.15-2.3 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.0-3.1 (m, 1H), 3.15-3.35 (m, 4H), 3.45-3.65 (m, 6H), 3.8-3.9 (m, 2H), 7.55 (t, 1H, J = 5 Hz), 8.35 (s, 1H), 8.93 (d, 2H, J = 5 Hz).

②1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-ピペリジノ-1-ピ

ペリジル]-1-trans-プロペン・二塩酸塩

①で得られた化合物420mg を用い、実施例 3 8 の②と同様の反応と後処理を行い、標記化合物98mgを得た。

融点: 267 – 273 °C (分解)

- 5 ¹H-NMR (CD₃OD): 1.8-2.0 (m, 4H), 2.05-2.1 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.25-3.4 (m, 6H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.21 (dt, 1H, J = 16, 8 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 16 Hz), 7.45 (t, 1H, J = 5 Hz), 8.07 (s, 1H), 8.86 (d, 2H, J = 5 Hz).

実施例 4 1

- 10 1-[5- メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

①1-(2,5- ジフルオロフェニル) ピペラジン・塩酸塩

- 15 ビス(2- クロロエチル) アミン・塩酸塩7.0gをブタノール60mlに懸濁し、その溶液に室温で2,5-ジフルオロアニリン5gを加えて、72時間加熱還流した。冷却後、炭酸ナトリウム4.1gを加えて、さらに24時間還流した後、析出物を濾取した。水に溶解後、クロロホルムで抽出し、次いで水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を少量のクロロホルムに溶解し、4N塩酸/ジオキサン溶液を加えて塩酸塩化した後、濾取して標記化合物2.39gを得た。

- 20 融点: 185–190 °C (分解)

¹H-NMR (CD₃OD): 3.25-3.45 (m, 8H), 6.76 (ddd, 1H, J=12, 8, 3Hz), 6.86 (dd, 1H, J = 10, 7, 3 Hz), 7.09 (ddd, 1H, J = 12, 9, 5 Hz).

②1-[5- メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩

- 25 1-(2,5- ジフルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩1.00g を用い、実施例 3 6 の①と同様の反応と後処理を行い、標記化合物190mg を得た。

融点: 174–176 °C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.82 (s, 3H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 4H), 3.5-3.7 (m, 6H), 6.8-6.9 (m, 1H), 6.95-7.05 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.67 (t,

1H, J = 5 Hz), 8.42 (s, 1H), 9.00 (d, 2H, J = 5 Hz).

③1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

②で得られた化合物165mg を用い、実施例38の②と同様の反応と後処理を行い、標記化合物54mgを得た。

融点: 209 – 212 °C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.63 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.5-3.65 (m, 4H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.22 (dt, 1H, J = 16, 8 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 16 Hz), 6.8-6.9 (m, 1H), 7.00 (ddd, 1H, J = 10, 7, 3 Hz), 7.22 (ddd, 1H, J = 12, 9, 5 Hz), 7.54 (t, 1H, J = 5Hz), 8.09 (s, 1H), 8.92 (d, 2H, J = 5 Hz).

実施例42

1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2,5-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

①1-(2,5-ジクロロフェニル) ピペラジン・塩酸塩

ビス(2-クロロエチル) アミン・塩酸塩7.14g をブタノール70mlに懸濁し、その溶液に室温で2,5-ジクロロアニリン6.48g を加えて、48時間加熱還流した。冷却後、炭酸カリウム5.52g を加えて、さらに24時間還流した後、不溶物をろ過し濾液を濃縮した。濃縮残渣にクロロホルム及び飽和炭酸水素ナトリウム水を加え抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(100g, クロロホルム:メタノール=50:1 – 30:1) により精製し、1N塩酸/エタノール溶液を加えて塩酸塩化して標記化合物1.41g を得た。

融点: 200 – 205 °C (分解)

¹H-NMR (CD₃OD): 3.25-3.45 (m, 8H), 7.13 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.20 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, J = 8 Hz).

②1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2,5-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-プロパノン・塩酸塩

1-(2,5-ジクロロフェニル) ピペラジン塩酸塩1.40g を用い、実施例36の①と同様の反応と後処理を行い、標記化合物595mg を得た。

融点: 200-203 °C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.82 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.45-3.6 (m, 6H), 3.65-3.75 (m, 4H), 7.18 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.27 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.66 (t, 1H, J = 5 Hz), 8.42 (s, 1H), 9.00 (d, 2H, J = 5 Hz).

5 ③ 1-[5-メチル-1-(2-ピリミジニル)-4-ピラゾリル]-3-[4-(2,5-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]-1-trans-プロペン・塩酸塩

②で得られた化合物564mg を用い、実施例38の②と同様の反応と後処理を行い、標記化合物378mg を得た。

融点: 210 -215 °C (分解)

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.63 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.4-3.7 (m, 4H), 3.95-4.05 (m, 2H), 6.22 (dt, 1H, J = 16, 8 Hz), 6.83 (d, 1H, J = 16 Hz), 7.18 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.27 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.54 (t, 1H, J = 5 Hz), 8.10 (s, 1H), 8.92 (d, 2H, J = 5 Hz).

15 産業上の利用可能性

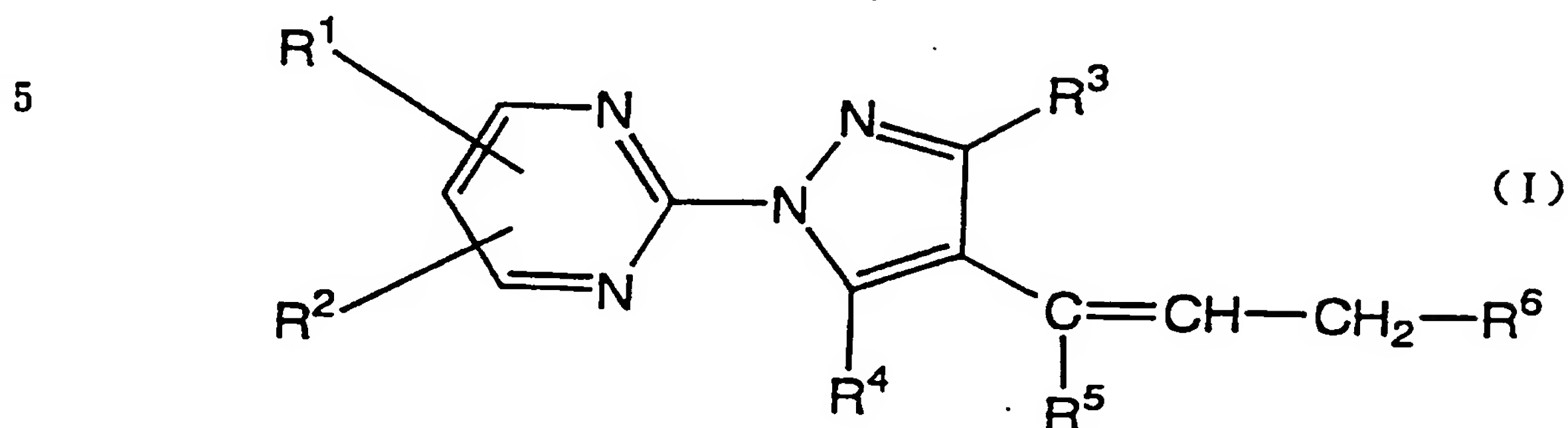
本発明の一般式(I)で表される化合物およびその塩は、抗腫瘍作用を有し、抗腫瘍剤として有用である。

20

25

請求の範囲

1. 一般式 (I)



[式中、 R^1 および R^2 は、同一でも異なってもよく、それぞれが次の原子または置換基を意味する。

- 15
- (1) 水素原子、
 - (2) ハロゲン原子、
 - (3) アミノ基、
 - (4) アルキルアミノ基、
 - (5) ジアルキルアミノ基、

20

 - (6) ヒドロキシル基、
 - (7) チオール基、
 - (8) アルキルチオ基、
 - (9) アルコキシ基、
 - (10) シアノ基、

25

 - (11) カルバモイル基、
 - (12) ハロゲン原子、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ヒドロキシル基、アルコキシ基もしくはチオール基が置換することもあるアルキル基、または
 - (13) ハロゲン原子、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基

、ヒドロキシ基、アルコキシ基もしくはチオール基が置換することもあるアルケニル基

R³ は水素原子またはアルキル基を意味し、

R⁴ は水素原子、アルキル基、フェニル基またはベンジル基を意味し、

5 R⁵ は水素原子またはアルキル基を意味し、

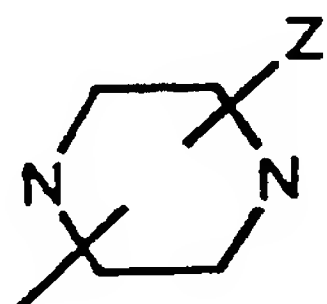
R⁶ は、テトラヒドロイソキノリル基、

モルホリニル基、

ピペリジル基、

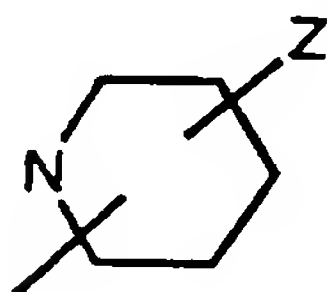
ピペラジニル基、

10 基



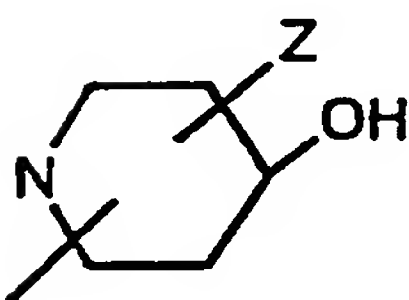
15

基



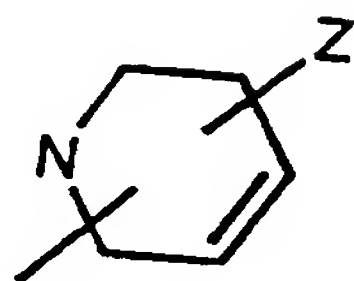
20

基



25

または基



5

(式中、Zは、フェニル基、

ピリジル基、

ピリミジニル基、

ピラジニル基、

10

ピリダジニル基、

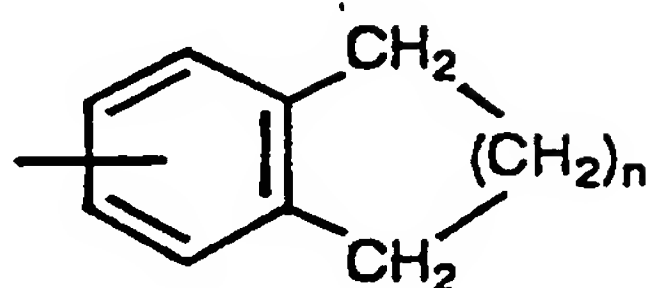
ピペリジル基

ベンジル基

ベンズヒドリル基

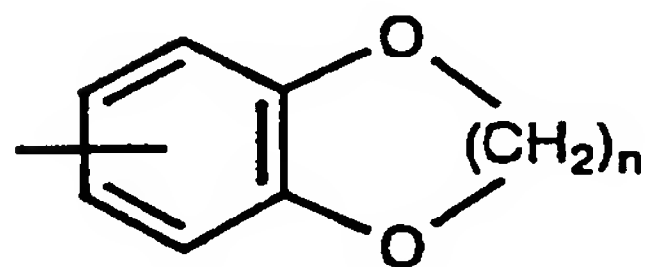
基

15



20

または基



25

を意味し、

nは1から3の整数を意味する)

を意味し、R⁶ は、次の原子または置換基を一個または複数個有していてもよい。

- ハロゲン原子、
- アミノ基、
- アルキルアミノ基、
- ジアルキルアミノ基、
- 5 • アセチルアミノ基、
- ニトロ基、
- ヒドロキシル基、
- チオール基、
- アルキルチオ基、
- 10 • アルコキシル基、
- シアノ基、
- カルバモイル基、
- ハロゲン原子、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ヒドロ
キシル基、アルコキシル基もしくはチオール基が置換することもあるアルキル基
15 または
- ハロゲン原子、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ヒドロ
キシル基、アルコキシル基もしくはチオール基が置換することもあるアルケニル
基]
- で表される化合物およびその塩。
- 20 2. R^3 が水素原子で、 R^4 がメチル基である請求の範囲第1項記載の化合物
およびその塩。
- 3. R^1 および R^2 が、
- ハロゲン原子、アミノ基、ヒドロキシル基、アルコキシル基もしくはチオー
ル基が置換することもあるアルキル基、
- 25 水素原子、
- ハロゲン原子、
- アルキルアミノ基、
- ジアルキルアミノ基、
- アルコキシル基、

シアノ基、および

カルバモイル基

からなる群から選ばれる原子または置換基である請求の範囲第1項記載の化合物
およびその塩。

5

4. R^1 および R^2 が、

ハロゲン原子、アミノ基、ヒドロキシル基、アルコキシル基もしくはチオール
基が置換することもあるアルキル基、

水素原子、

ハロゲン原子、および

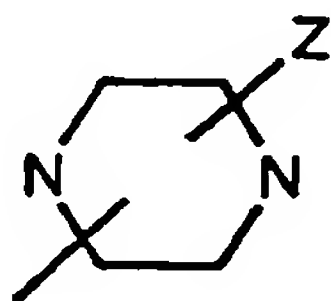
10

アルコキシル基

からなる群から選ばれる原子または置換基である請求の範囲第1項記載の化合物
およびその塩。

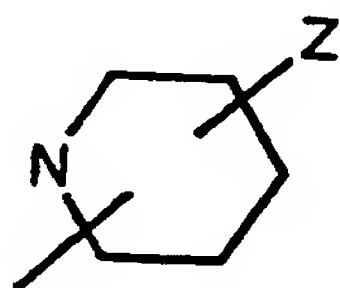
5. R^6 が、基

15



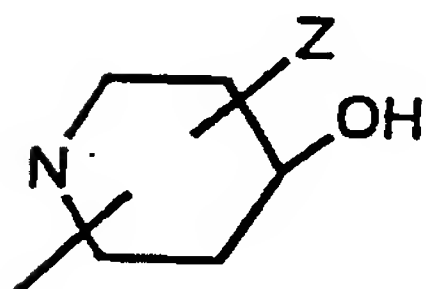
基

20

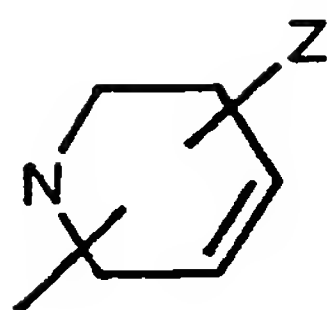


25

基



または基



5

である請求の範囲第1項記載の化合物およびその塩（Zは前記と同じ）。

6. R^6 が、

ハロゲン原子、アミノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基もしくはチオール基が置換することもあるアルキル基、

10

ハロゲン原子、

アルキルアミノ基、

ジアルキルアミノ基、

アルコキシ基、

シアノ基、

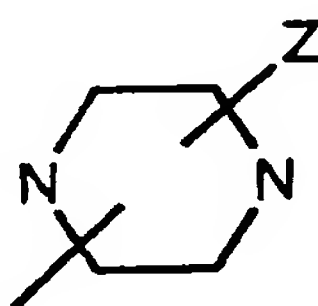
15

ヒドロキシ基、および

カルバモイル基

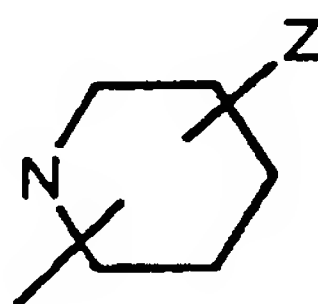
からなる群から選ばれる置換基を1個または複数個有していてもよい基

20

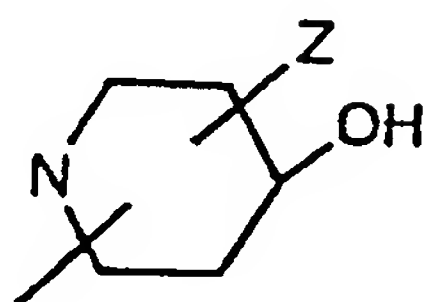


基

25

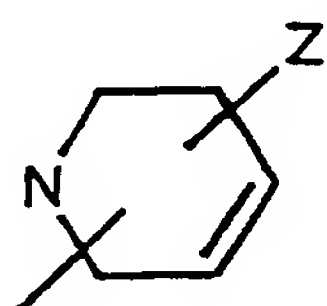


基



5

または基



10

である請求の範囲第1項記載の化合物およびその塩（Zは前記と同じ）。

7. R^6 が、

ハロゲン原子、アミノ基もしくはヒドロキシル基が置換することもあるアルキル基、

15

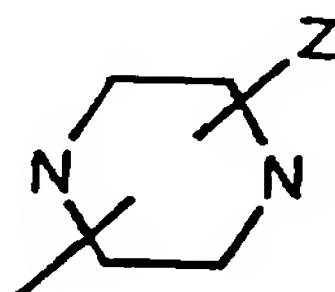
ハロゲン原子、

アルコキシル基、および

ヒドロキシル基

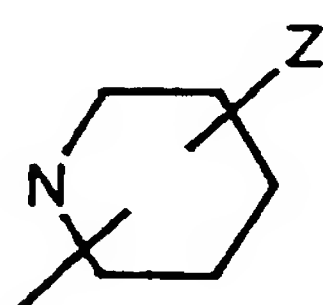
からなる群から選ばれる置換基を1個または複数個有していてもよい基

20

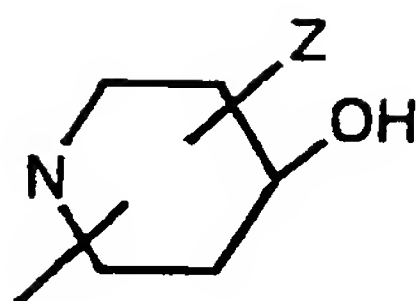


25

基

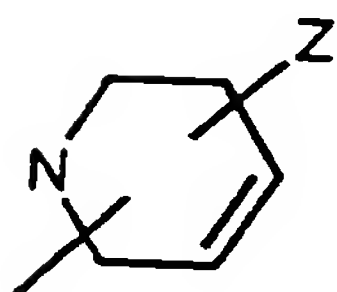


基



5

または基

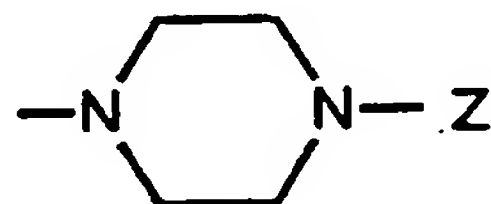


10

である請求の範囲第1項記載の化合物およびその塩（Zは前記と同じ）。

8. R^6 が式

15

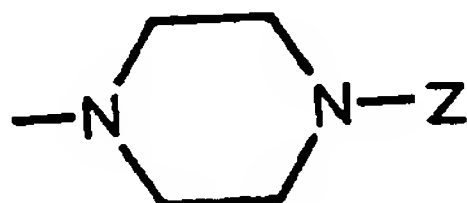


20 で表される基である請求の範囲第1項記載の化合物およびその塩（Zは前記と同じ）。

9. Zがフェニル基である請求の範囲第5項乃至第8項のいずれか1項記載の化合物およびその塩。

10. R^6 が式

25



で表される基で、Zがフェニル基である請求の範囲第1項記載の化合物およびその塩。

11. 請求の範囲第1項乃至第11項のいずれか1項記載の化合物またはその塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

5

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01934

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁶ C07D403/04, A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁶ C07D403/04, A61K31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 5102893, A (Warner-Lambert Company), April 7, 1992 (07. 04. 92), Claim, columns 9 to 10, Table 1 (Family: none)	1 - 11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
December 5, 1995 (05. 12. 95)

Date of mailing of the international search report
December 26, 1995 (26. 12. 95)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer
Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁶ C07D403/04, A61K31/505

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁶ C07D403/04, A61K31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US, 5102893, A (Warner-Lambert Company), 7. 4月. 1992 (07. 04. 92), 特許請求の範囲, 第9-10欄 Table 1 (ファミリーなし)	1-11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 12. 95

国際調査報告の発送日

26.12.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

池田正人

4 C 7 6 0 2

電話番号 03-3581-1101 内線

3454

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.